

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.146-006.6-076.5

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ ПРЕДРАКОВЫХ ПРОЦЕССАХ В ЭКТОЦЕРВИКСЕ

В. В. Ветелина

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

CELL CYCLE REGULATION IN ECTOCERVICAL PRECANCEROUS PROCESSES

V. V. Vetelina

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Приводится обзор литературных данных последних лет по проблеме нарушения регуляции клеточного цикла в эпителии эктоцервикса при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (*CIN*). Обсуждается роль митогенных (эпидермального фактора роста – ЭФР, *EGF*, фактора роста кератиноцитов – ФРК, *KGF*, фактора роста эндотелия сосудов – *VEGF*, инсулиноподобного фактора роста – *IGF*, регуляторов клеточного цикла – циклинов и циклинзависимых киназ – *CDK*) и антимитогенных факторов (фактора некроза опухоли-альфа – $TNF-\alpha$, трансформирующего фактора роста-бета – ТФР- β , $TGF-\beta$) в развитии и прогрессировании *CIN*. В обзоре литературы показано значение активации рецепторов $TNF-\alpha$ R1 и рецептора эпидермального фактора роста – *EGFR* в патогенезе предраковых процессов в эктоцервиксе.

Ключевые слова. Эктоцервикс, рак шейки матки, предраковые процессы, митогенные факторы роста, антимитогены, апоптоз, гистопатологические процессы, *CIN*, *CGIN*.

The review of recent literature data concerning the problem of impaired regulation of ectocervical epithelial cell cycle in cervical intraepithelial neoplasias (*CIN*) is presented in the paper. The role of mitogenic (epidermal growth factor – *EGF*, keratinocyte growth factor – *KGF*, vascular endothelium growth factor – *VEGF*, insulin-like growth factor – *IGF*, cell cycle regulators – cyclines and cycline-dependent kinases – *CDK*) and antimitogenic factors (tumor necrosis factor-alpha – $TNF-\alpha$, transforming growth factor-beta, $TGF-\beta$) in development and progression of *CIN* is discussed. Significance of $TNF-\alpha$ R1 receptor and epidermal growth factor receptor (*EGFR*) activation in pathogenesis of precancerous ectocervical processes is indicated.

Key words. Ectocervix, uterine cervix carcinoma, precancerous processes, mitogenic growth factors, antimitogens, apoptosis, histopathological processes, *CIN*, *CGIN*.

© Ветелина В. В., 2014

e-mail: sei-p@mail.ru

тел. 8 (342) 217 10 31

[Ветелина В. В. – аспирант заочной формы обучения кафедры патологической физиологии].

Рак шейки матки (РШМ) относится к весьма распространенным онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы у женщин, отличающимся высокой летальностью, и многие годы занимает второе место по частоте среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы [6].

Диагностика предраковых состояний шейки матки (ШМ), то есть диспластических изменений многослойного плоского эпителия, имеет важное значение для предотвращения формирования злокачественных новообразований [5]. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на изучение цитологических и гистологических особенностей диспластических изменений, отдельные клинико-морфологические аспекты предраковых состояний ШМ в настоящее время все еще остаются спорными [5].

Известно, что нарушения механизмов нормального клеточного роста и деления (пролиферации) лежат в основе патогенеза большого числа патологических гиперпластических процессов, неблагоприятное развитие которых приводит к различным предопухолевым и опухолевым заболеваниям [4]. Конечным результатом воспалительных процессов в эпителии эктоцервикса при дискератозах шейки матки и цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (ЦИН), как правило, является возрастание агрессивных свойств воспалительного инфильтрата с последующими регенераторными и дисрегенераторными изменениями в слизистой оболочке; причина этих изменений связана с усилением процессов апоптоза эпителиоцитов, что, в свою очередь, приводит к усилению процессов пролиферации эпителиальных клеток [7].

В настоящее время выделяют пять основных звеньев патогенеза гиперпластических (диспластических) и неопластических

заболеваний: патологическую клеточную пролиферацию, подавление апоптотической клеточной гибели, воспаление, патологический неоангиогенез и повышение инвазивной клеточной активности; в свою очередь аномально высокая клеточная пролиферация является результатом активации трех внутриклеточных сигнальных каскадов: эстрогензависимого каскада, каскада, активируемого ростовыми факторами, и каскада, индуцируемого провоспалительными цитокинами, а также нарушений механизмов нормального клеточного деления (нарушений клеточного цикла) [4].

Основным фактором, побуждающим клетки к пролиферативной активности, является гормональный фактор – женский половой гормон эстроген, а все органы и ткани, являющиеся мишенями эстрогена (содержащие эстрогеновые рецепторы), называются гормонозависимыми; цервикальный эпителий также относится к эстрогенозависимым тканям [4].

Попав в клетку, эстроген активирует эстрогеновый рецептор (*ER*), находящийся в цитоплазме в неактивном состоянии, после чего активированная форма проникает в ядро и стимулирует экспрессию эстрогенозависимых генов, среди которых большая часть прямо или косвенно контролирует клеточную пролиферацию и повышает чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы – эпидермальному фактору роста (ЭФР , *EGF*), фактору роста кератиноцитов (ФРК , *KGF*), регуляторам клеточного цикла – циклинам и циклинзависимым киназам (*CDK*), фактору роста эндотелия сосудов (*VEGF*), инсулиноподобному фактору роста (*IGF*) и множеству других белков, а периодически повторяющиеся циклы клеточного деления неизбежно повышают частоту появления новых спонтанных мутаций. На сегодняшний день считается общепризнанным тот факт, что гормональный фактор является первопричиной

возникновения опухолей в гормонозависимых органах и тканях [4].

Основным полипептидным ростовым фактором, стимулирующим патологический рост клеток, является эпидермальный фактор роста, первичной мишенью которого является его рецептор (*EGFR* или *HER1*) – трансмембранный гликопротеин, который принадлежит к первому типу рецепторных тирозинкиназ и экспрессируется на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток. Кроме *EGFR*, к семейству рецепторов *EGF* относят такие рецепторные белки, как *c-erbB2 (HER2/neu)*, *c-erbB3 (HER3)*, *c-erbB4 (HER4)*; все они кодируются протоонкогенами семейства *c-erb* и называются *Erb*-рецепторами; также помимо *EGF*, лигандами *EGFR* являются экскретлируемые нормальными и опухолевыми клетками ростовые факторы *TGF- α* , амфирегулин, связывающий гепарин *EGF*-подобный фактор (*HB-EGF*), бета-целлюлин и эпирегулин [4].

К настоящему времени установлено, что гиперэкспрессия *EGFR* наблюдается при раке легкого, молочной железы, толстой кишки и является неблагоприятным прогностическим фактором [1]. Рецептор эпидермального фактора роста играет важную роль в пролиферации, дифференциации и трансформации клеток [16].

Стимуляция *EGFR* приводит в конечном итоге к активации транскрипционного фактора *NFkB* (нуклеарный фактор каппа *B*), в результате чего прямо или опосредованно происходит стимуляция экспрессии генов, контролирующей пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и клеточную подвижность, т.е. процессы, определяющие митогенную и инвазивную активность клеток – генов, кодирующих рецептор *EGFR*, фактор роста кератиноцитов, регуляторы клеточного цикла – циклинзависимые киназы, фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста (*IGF*) и многие другие белки [4].

Основным индуктором цинкинозависимого пути регуляции клеточной пролиферации является фактор некроза опухоли- α (*TNF- α*), активирующий проапоптотические рецептор-опосредованные сигнальные каскады, тем самым останавливающий клеточное деление, что вызывает физиологическую гибель клеток, однако в малых дозах он действует как фактор выживания и пролиферации [4]. К настоящему времени доказано, что *TNF- α* может опосредовать активацию *NFkB*-сигнального пути, следствием чего является выживание поврежденных эпителиальных клеток [3].

Благодаря исследованиям последних лет удалось существенно пополнить знания о регуляции клеточного цикла. На сегодняшний день известно, что судьба делящихся клеток зависит от многих обстоятельств – генетической программы, действия различных цитокинов и факторов роста, влияния внешних факторов, так как в результате этих влияний клетка может вступить в процесс дифференцировки, подвергнуться апоптозу или бласттрансформации, то есть превратиться в опухолевую клетку [15]. Безусловно, управление всеми этими процессами происходит на молекулярном уровне; всеми морфологическими явлениями управляет множество молекул-регуляторов, воспринимающих митогенные сигналы и последовательно инициирующих строго определенные события [8].

Практически все сигнальные пути, регулирующие пролиферацию клеток, действуют на комплексы *G_i*-периода; во всех случаях внешний сигнал приводит к активации тирозинкиназы, ассоциированной с рецептором, что, в свою очередь, запускает каскады митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК); при этом для эпителиальных клеток важнейшим является сигнальный путь, относящийся к стволовым клеткам эпителия и начинающийся со связывания эпидермального фактора роста [12].

Рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*) в последние годы активно изучается в качестве таргетной мишени – молекулярного механизма, ответственного за митогенную активность опухолевого роста [1]. Исследования последних лет показали, что ингибирование *EGFR* модулирует митоген-активированные протеинкиназы и активацию проапоптотических белков семейства Bcl-2 [18; 9; 13; 16]. При этом в ходе апоптоза *EGFR* расщепляется активированной каспазой-3 [14].

Среди соединений, действующих как антимиогены, наиболее важен TNF- α , запускающий в клетках сразу несколько сигнальных путей, среди которых один содержит ферментативный каскад МАПК; при этом возбуждение соответствующего рецептора приводит к торможению МАПК, в результате чего пролиферативная активность уменьшается и деления прекращаются [10]. Действие TNF- α через другие сигнальные пути инициирует апоптоз – известно, что апоптоз опухолевых клеток инициируется TNF- α , взаимодействующим со специальным рецептором (TNF- α R1), имеющимся на поверхности многих клеток, после чего процесс апоптоза развивается каскадно с участием каспаз [10]. Трансформирующий фактор роста-бета (ТФР- β , TGF- β) также угнетает пролиферацию многих клеток; при этом рецепторы TGF- β сходны по структуре с рецепторами эпидермального фактора роста (*EGF*) [17].

Необходимо отметить, что в процессе клеточного цикла клетка не просто следует по заданному маршруту; одновременно с прохождением клеточного цикла происходит и самоконтроль собственного состояния клетки, приуроченный, как правило, к определенным стадиям цикла – так называемым «сверочным точкам» (по одной на каждый из четырех периодов цикла: G_1 -, S-, G_2 -периоды и митоз); при этом контролю подвергается, прежде всего, состояние наследственного материала – хромосом; устранение дефектов

в наследственном материале клетки требует времени, для чего и происходит остановка клеточного цикла, в которой центральную роль играет белок p53, синтезирующийся в клетке постоянно, но в обычных условиях достаточно быстро разрушающийся [15]. При этом если повреждения хромосом достаточно велики и их исправление невозможно, то длительно сохраняющий высокую активность белок p53 начинает стимулировать (как транскрипционный фактор) серию генов, запускающих апоптоз, в результате чего в клетке начинает выполняться сложная программа самоуничтожения [15].

Установлено, что при апоптозе, связанном с нарушением функций митохондрий, при иммуногистохимическом исследовании отмечается выраженная экспрессия TNF-R1, TNF-R2, Fas Ligand (белок семейства провоспалительного цитокина TNF- α), белка p53 (важнейшего транскрипционного фактора), а также нарушение регуляции белка p21 (также относящегося к транскрипционным факторам) [11].

Таким образом, на сегодняшний день известны основные механизмы регуляции клеточного цикла в клетках многоклеточного организма. Тем не менее литературные данные о регуляции клеточного цикла в эпителии эктоцервикса на фоне хронического воспаления немногочисленны, что определяет актуальность выбранной темы. Особый интерес представляет изучение роли в инициации апоптоза белка p53 и провоспалительного цитокина TNF- α , а также роли митогенных и антимиогенных факторов.

Анализ данных литературы убедительно показывает, что на сегодняшний день рак шейки матки является одной из наиболее распространенных форм новообразований в мире [2]. Методы решения проблемы снижения заболеваемости РШМ необходимо искать в профилактике, ранней диагностике, своевременном и адекватном лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки мат-

ки. Между тем биологическое поведение РШМ и ЦИН, являющихся биологическим субстратом для формирования РШМ, остается в достаточной степени непредсказуемым, в связи с чем в последнее время для оценки агрессивности опухоли большое значение придается иммуногистохимическим маркерам [2]. В сложившейся ситуации становится актуальным детальное изучение процессов регуляции клеточного цикла в эпителии шейки матки с целью выявления закономерностей формирования онкологической патологии и определения оптимальных точек приложения при выборе диагностической и лечебной тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Иванцов А. О., Имянитов Е. Н., Моисеенко В. М., Мацко Д. Е.* Особенности экспрессии молекулярно-биологических маркеров пролиферации и апоптоза у больных раком легкого с мутацией рецептора эпидермального фактора роста. *Архив патологии* 2009; 71 (6): 9–12.
2. *Кузнецова М. Е.* Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2008; 25.
3. *Никитин С. В.* Особенности течения реактивных процессов в эпителии слизистой оболочки желудка при отдельных формах хронического гастрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск 2012; 23.
4. *Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. проф. В. Н. Прилепской.* М.: МЕДпресс-информ 2008; 384.
5. *Прилепская В. Н., Кондриков Н. И., Бебнева Т. Н.* Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки. *Consilium Medicum: Гинекология* 2000; 2 (3): 56–62.
6. *Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Прилепской.* 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ 2012; 192.
7. *Роговская С. И.* Апоптоз при патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Consilium medicum: Гинекология* 2000; 2 (3): 56–58.
8. *Boiko I. V., Mitchell M. F., Hu W., Pandey D. K.* Epidermal growth factor receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia and its modulation during an alpha-difluoromethylornithine chemoprevention trial. *Clin. Cancer. Res.* 1998; 4 (6): 1383–1391.
9. *Calonghi N., Pagnotta E., Parolin C.* A new EGFR inhibitor induces apoptosis in colon cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 354 (9): 409–413.
10. *Chung J. K., Lee S. K., Kim M. K.* An Immunohistochemical study on the expression of EGFR, TGF-alpha and Ki-67 in the uterine cervical neoplasia. *Korean J. Obstet. Gynecol.* 2001; 44 (4): 727–733.
11. *Farrell G. C., Larter C. Z., Hou J. Y.* Apoptosis in experimental NASH is associated with p53 activation and TRAIL receptor expression. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24 (3): 443–452.
12. *Feng S. Y., Zhang Y. N., Liu J. H.* Expression of epidermal growth factor receptor and the correlation with HPV16/18 infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007; 29 (10): 759–63.
13. *Goel S., Hidalgo M., Perez-Soler R.* EGFR inhibitor-mediated apoptosis in solid tumors. *J. Oncol.* 2007; 6 (4): 305–320.
14. *He Y.-Y., Huang J.-L., Chignell C. F.* Cleavage of epidermal growth factor receptor by caspase during apoptosis is independent of its internalization. *Oncogene* 2006; 25: 1521–1531.
15. *Ngan H. Y. S., Liu S. S., Yu H., Liu K. L., Cheung A. N. Y.* Proto-oncogenes and p53 protein

- expression in normal cervical stratified squamous epithelium and cervical intra-epithelial neoplasia. *European Journal of Cancer* 1999; 35 (10): 1546–1550.
16. *Puri N., Salgia R.* Synergism of EGFR and c-Met pathways, cross-talk and inhibition, in non-small cell lung cancer. *J. Carcinog.* 2008; 7 (9): 1233–1245.
17. *Rorke E.A., Jacobberger J.W.* Transforming growth factor-beta 1 (TGF beta 1) enhances apoptosis in human papillomavirus type 16-immortalized human ectocervical epithelial cells. *Exp. Cell. Res.* 1995; 216 (1): 65–72.
18. *Sordella R, Bell D.W, Haber D.A, Settleman J.* Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305 (5687): 1163–1167.

Материал поступил в редакцию 12.05.2014